



Modificación estructural de podofilotoxina orientada a la formación de compuestos de coordinación de cobalto (II) y cobre (II)

Nathalia Marulanda-Guayara^a, Esteban García-Álvarez^a, Edwin Flórez-López^b,
Yenny Ávila-Torres^{a*}

^a Escuela de Química, Facultad de Tecnologías, Universidad Tecnológica de Pereira,
QIAMMSB, Apartado Aéreo 97, 660003, La Julita, Pereira, Colombia
Química de coordinación y organomeánica aplicada a Materiales Moleculares y Sistemas
Biológicos.

^b Programa de Química, Universidad Santiago de Cali, Pampalinda, Cali, Colombia

^a namarulanda@utp.edu.co, estgarcia@utp.edu.co, edwin.florez00@usc.edu.co,
yennypatricia.avila@utp.edu.co

Resumen

El cáncer es una enfermedad multifacética que representa una de las principales causas de mortalidad en los países desarrollados. A nivel mundial, una de cada ocho muertes es debido al cáncer y es la segunda causa más común de muerte en los EE.UU., sólo superada por las enfermedades del corazón, lo que representa casi una de cada cuatro muertes ^[9].

Agentes anticancerígenos descubiertos a partir de plantas han jugado un papel importante en el tratamiento del cáncer ^[10]. Los compuestos aislados directamente de las plantas no pueden servir como medicamentos, sino que proporcionan evidencias para el desarrollo de agentes potenciales anticancerígenos ^[11].

Por otra parte, algunos iones de metales han sido tradicionalmente incluidos como agentes anti-cáncer explotando sus cualidades, y han sido particularmente atractivos debido a la excepcional y amplia gama de reactividades disponibles que los hace únicos. De esta manera, la disponibilidad de geometrías y diferentes números de coordinación permite la síntesis de estructuras con la estereoquímica y orientación única de ligandos orgánicos y de estructuras que no son accesibles a través de compuestos a base de carbono. Este enfoque expande la capacidad biológica relevante de estos compuestos ^[6].

Uno de los metales que posee mecanismo de acción biológico es el Cobalto, el cual puede encontrarse en el organismo como Cobalamina (Vitamina B12). Otro metal importante que presenta actividad biológica es el Cobre, éste se encuentra presente en las cuproproteínas,

Con base en lo anterior y teniendo en cuenta las características presentadas por los derivados de podofilotoxina, se propone inicialmente la coordinación a cobalto (II) y cobre (II), así mismo, la modificación estructural de podofilotoxina con el fin de obtener nuevas posiciones de coordinación al centro metálico, bajo el precedente de que estos metales presentan actividad biológica y posible actividad antitumoral con otros ligantes ^[17].

Palabras Clave: Podofilotoxina, cobalto, cobre, compuestos de coordinación, modificación estructural.

1. Introducción

La Podofilotoxina [(10R, 11R, 15R, 16R) – 16 – hydroxy – 10 - (3, 4, 5 - trimethoxyphenyl) - 4, 6, 13 – trioxatetracyclo [7.7.0.0.3, 7.0.11, 15] hexadeca - 1, 3(7), 8 – trien – 12 – one] (PPT); es aislada de la *Podophyllum peltatum*; una planta nativa de los bosques del este de Norteamérica ^[1]. Aproximadamente 30 años después de su descubrimiento, se demostró que este compuesto se une reversiblemente a la tubulina ^[2] y por lo tanto tiene potencial como agente anticancerígeno ^[3].

Desde entonces se han sintetizado fármacos derivados de podofilotoxina, entre los cuales se encuentran dos análogos claves que son el etopósido y el tenipósido. Éstos ejercen su actividad contra el cáncer actuando como inhibidores de la enzima topoisomerasa II y por lo tanto son útiles en el tratamiento de diversas líneas celulares tumorales humanas como la leucemia, cánceres de pulmón, colon, ovario, mama, próstata, riñón, entre otros ^[4, 21].

La evaluación de la actividad biológica ha sido asociada a cambios estructurales del núcleo de la podofilotoxina y desde 1950 se han sintetizado numerosos análogos como NK-611, GL-331, azatoxin, Top-53, etopósido fosfato y tafluposide, éstos se han producido ya sea como drogas clínicas o como candidatos de ensayos clínicos para otros tipos de cáncer ^[5, 20, 21].

El estudio de la literatura reciente, muestra que se están tomando muchos y diferentes enfoques creativos hacia el diseño innovador de medicamentos contra el cáncer a base de metalofármacos ^[7].

Un ejemplo de lo anteriormente dicho, es el éxito clínico del cisplatino, un agente quimioterapéutico que sigue siendo un estímulo para el desarrollo de nuevos complejos, y que además también se ocupa de los inconvenientes asociados con él, especialmente la toxicidad sistémica y adquirida de resistencia ^[8, 22].

Por otro lado, los metales de transición involucrados en procesos biológicos han sido objeto de estudio durante varios años. De esta manera se tiene entonces que la química inorgánica medicinal es un campo creciente y de gran importancia, ya que aporta posibilidades para el diseño de agentes terapéuticos no fácilmente encontrados en algunos compuestos orgánicos. La amplia gama de los números de coordinación y geometrías, diferentes estados de oxidación, las características termodinámicas y cinéticas, y las propiedades intrínsecas del catión metálico y ligando, sí ofrecen a la química farmacéutica un amplio espectro de reactividad que pueden ser explotados ^[12, 22].

Aunque los metales han sido utilizados con fines medicinales en una forma más o menos empírica ^[13], el potencial de agentes contra el cáncer a base de metales sólo ha sido explorado desde el descubrimiento histórico de la actividad biológica del cisplatino ^[14].

Uno de los metales que posee mecanismo de acción biológico es el Cobalto como Cobalamina, el cual posee un sistema de anillos unidos a un átomo de cobalto central, constituyendo una configuración planar ^[15]. Los hallazgos más comunes relacionados con la deficiencia de la vitamina B12 son la anemia megalobástica y trastornos de nervios periféricos y médula espinal ^[16,17].

Otro metal importante que presenta actividad biológica es el Cobre presente como cuproproteínas, las cuales son importantes enzimas en muchos seres vivos y gracias a sus núcleos de cobre altamente reactivos desde el punto de vista redox, participan con frecuencia en procesos de óxido reducción y en el transporte de oxígeno ^[17, 23].

Con base en lo anterior y teniendo en cuenta las características presentadas por los derivados de podofilotoxina, se propone inicialmente la coordinación a cobalto (II) y cobre (II), así mismo, la modificación estructural de podofilotoxina con el fin de obtener nuevas posiciones de coordinación al centro metálico, bajo el precedente de que estos metales presentan actividad biológica y posible actividad antitumoral con otros ligantes ^[17, 23].

Basados en el contexto anterior, se plantea que el problema a resolver puede condensarse en la pregunta: ¿La modificación estructural del núcleo de podofilotoxina puede dar lugar a nuevos sitios de coordinación para los metales?

2. Experimental

2.1. Materiales y equipos

Los equipos implementados para el desarrollo del presente trabajo se establecen en la siguiente tabla.

Tabla1. Descripción instrumental

Nombre del instrumento	Marca	Modelo	Proceso realizado
Balanza analítica digital	OHAUS	Pioner Ref. PA214	Pesar los compuestos de partida
Espectrofotómetro de infrarrojo	Agilent Technologies	Cary 630 FTIR	Obtención de espectros IR entre 4000-650 cm^{-1}
Fusiómetro digital	Thermo Scientific	IA9300X1 con intervalo de temperatura de 10- 400 °C. Volts: 12; watts: 45 W	Lectura de puntos de fusión
Equipo de espectrofotometría UV-Visible	Thermo Scientific	Evolution 201	Espectros de absorbancia en el rango de 190-1100 nm
Espectroscopio de resonancia magnética nuclear	Agilent Technologies	NMR-vnmrs400 tomados a 400 MHz	Lectura de espectros de RMN ^{13}C y ^1H , utilizando CDCl_3 como disolvente

2.2 Reactivos

El proceso de extracción de la podofilotoxina se realizó a partir del medicamento comercial Condimax ®. Las sales de acetato de cobre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$ y acetato de cobalto, $\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$. Los disolventes (metanol, etanol, benceno, diclorometano y ácido bromhídrico) fueron proporcionados por la escuela de química de la Universidad Tecnológica de Pereira.

2.3 Síntesis

2.3.1 Extracción y purificación de podofilotoxina.

Se disolvieron 5 mL de medicamento comercial Condimax® en 5 mL de acetato de etilo caliente (60°C), posteriormente la solución se filtró por gravedad, para luego realizarle una extracción ácido – base con 10 mL de bicarbonato de sodio al 1%, se dejó precipitar durante tres semanas y se evaporó el solvente obteniéndose la podofilotoxina impura, la cual finalmente fue recrystalizada en benceno caliente.

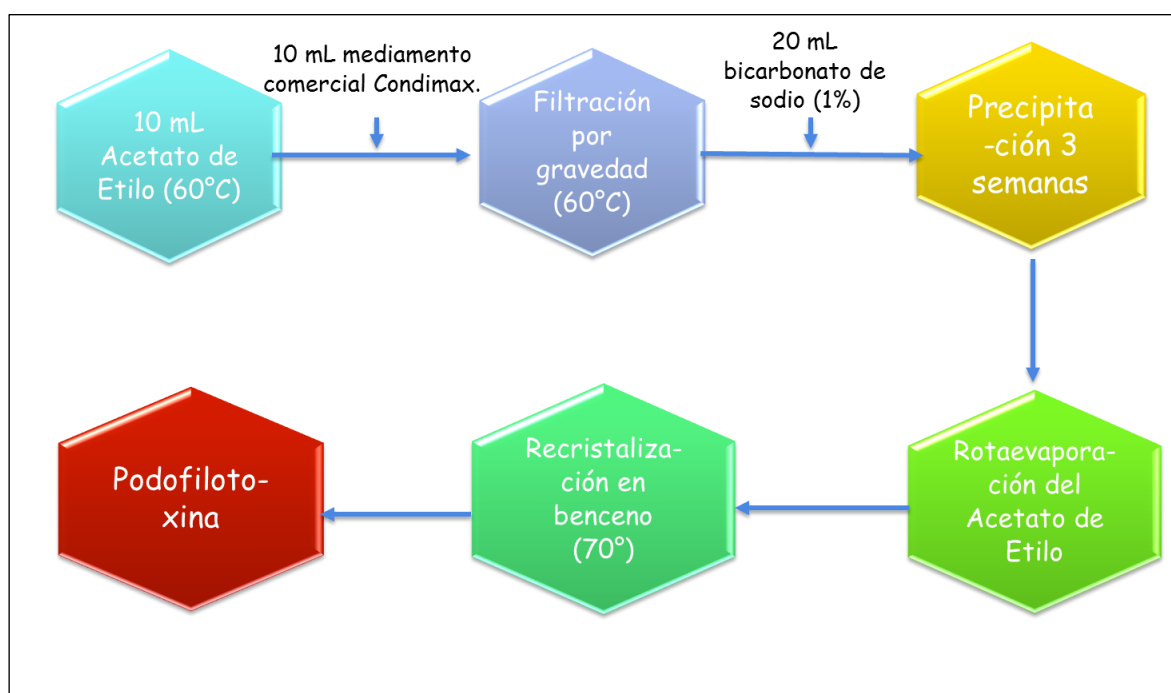


Figura 1. Esquema de extracción y purificación de podofilotoxina a partir del medicamento comercial Condimax®.

2.3.2 Coordinación de podofilotoxina a sales metálicas.

Se realizó una reacción estequiométrica 1:1 (0,05mmol) de sal-podofilotoxina, a continuación se relaciona la cantidad pesada de cada sal.

Tabla 2. Cantidad en gramos de cada sal para la reacción con podofilotoxina

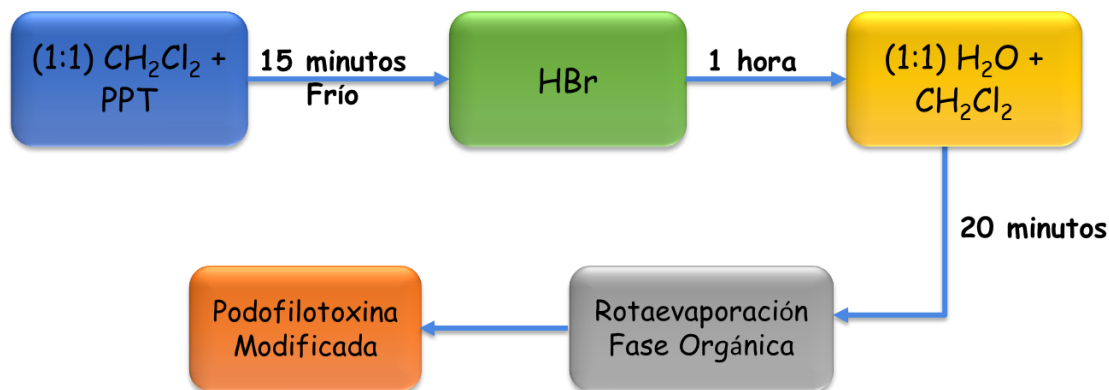
Cantidad de cada sal para la reacción con podofilotoxina		
Nombre de la sal	Fórmula molecular	Cantidad (mg)
Acetato de cobre	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	9,177
Acetato de cobalto	$\text{Co}(\text{CH}_3\text{COO})_2$	8,840

Para cada una de las reacciones se usó 20,72 mg de podofilotoxina.

Antes de llevar a cabo la reacción entre la sal y la podofilotoxina, cada una de estas especies se disolvió en 5 ml de etanol absoluto y se agitó durante 1 hora; pasado este tiempo se mezclaron ambas soluciones con agitación magnética por 1 hora más. Las soluciones resultantes fueron guardadas a una temperatura aproximada de 5°C.

2.3.3 Modificación estructural de podofilotoxina.

Se disolvió podofilotoxina en diclorometano por medio de agitación magnética durante 10 minutos, pasado este tiempo se comenzó a realizar la adición en frío de a 8 equivalentes de HBr sin parar la agitación. La reacción fue seguida por cromatografía de capa fina y por espectroscopia; finalmente para realizar la extracción se adicionó una solución agua – diclorometano (1:1), donde la fase orgánica se rotaevaporó obteniéndose así el compuesto.

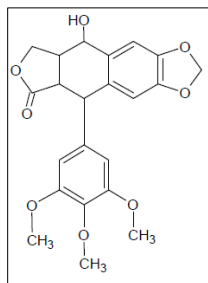


La reacción se siguió por Espectroscopia IR y Cromatografía Capa Fina

Figura 2. Esquema de modificación de podofilotoxina.

3. Resultados y discusión

3.1. Extracción de podofilotoxina



Sólido abano amorfo, 18 mg, porcentaje de rendimiento 87,5%.
 P.F.: (158 - 168) °C

Figura 3. Estructura molecular de la podofilotoxina

3.1.1. Caracterización IR

Por la estructura molecular de la podofilotoxina, era de esperarse bandas características para carbonilo lactónico, grupo hidroxilo y aromáticos además de las distintas interacciones entre C-H. El espectro IR obtenido experimentalmente confirmó la presencia de cada uno de estos grupos funcionales.

Grupo hidroxilo, 3472 cm^{-1} (-OH); tensión carbono-hidrógeno, $3006\text{-}2844\text{ cm}^{-1}$ (C-H); carbonilo lactónico, 1753 cm^{-1} (C=O); tensiones carbono-carbono, 1585 cm^{-1} (C=C); deformaciones carbono-hidrógeno, 1481 cm^{-1} (C-H); tensión simétrica y asimétrica carbono-oxígeno, 1236 cm^{-1} y 1124 cm^{-1} respectivamente (C-O); deformación fuera del plano, 687 cm^{-1} (=C-H). Los resultados espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura^[18].

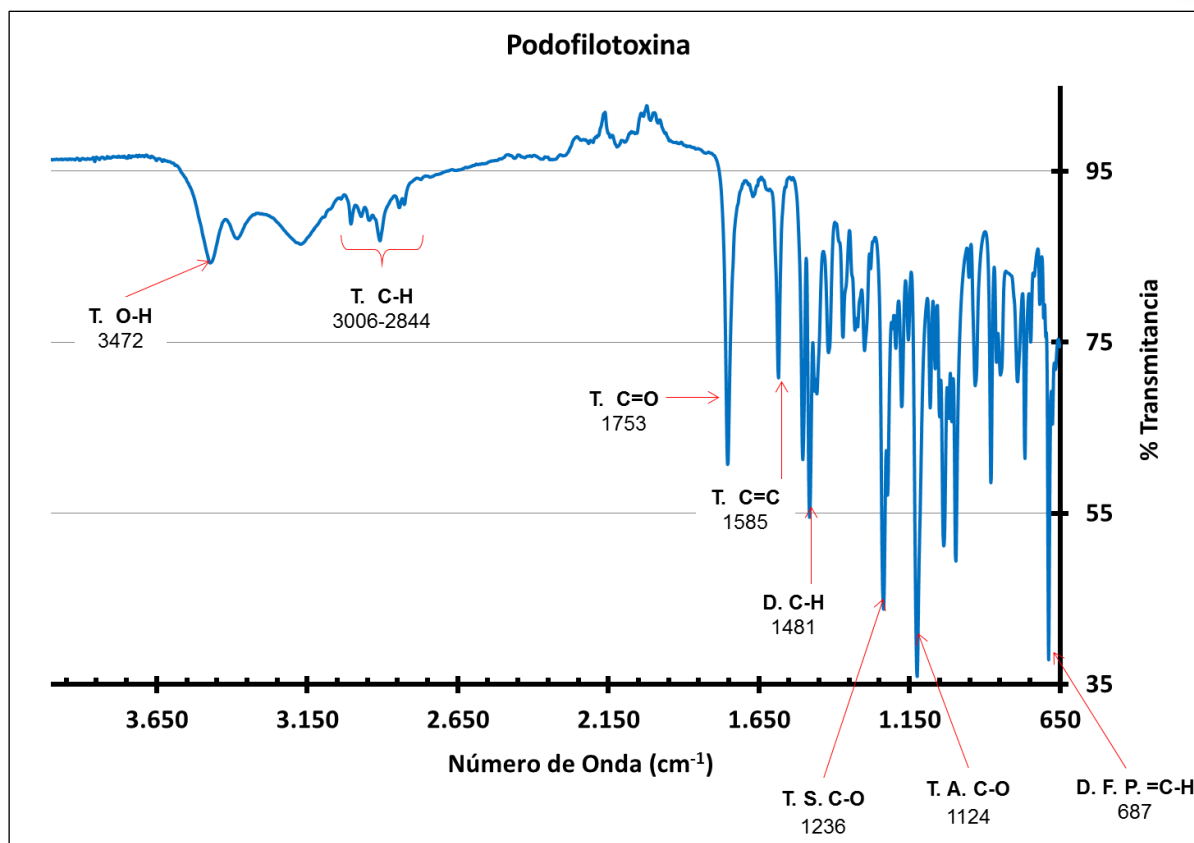


Figura 4. Espectro Infrarrojo (IR-ATR) experimental de podofilotoxina.

3.1.2 Caracterización por RMN

3.1.2.1 RMN ^1H

(Anexo 1) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ :

7,114 (s, 1H, CH); 6,507 (s, 2H, CH); 6,374 (s, 3/3'H, CH); 5,980 (s, 4aH, CH₂); 5,965 (s, 4bH, CH₂); 4,771 - 4,749 (d, 5H, CH); 4,616- 4,577 (m, 6H, CH); 4,529-4,477 (t, 7aH, CH₂); 4,075 (t, 7bH, CH₂); 3,809 (s, 8H, CH₃); 3,753 (s, 9/10H, CH₃); 2,824- 2,752 (m, 11'H, CH); 2,824- 2,752 (m, 11H, CH); 2,312 (s, 12H, OH). Los resultados espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura [18, 19].

Se reconocen 16 señales características, las primeras se asignan a campo bajo debido a efecto de aromaticidad, la más alta se asigna a 1H y 2H; Luego se reconoce un singulete que se atribuye a 3H y 3'H, hidrógenos con ambiente químico similar a los anteriores, por el efecto aromático.

Se observan dos señales muy cercanas, características de 4aH y 4bH por efecto de los oxígenos del dioxoleno. Las señales de 7aH y 7bH provienen del anillo lactona.

Para los grupos metoxi se ve un desplazamiento a campos altos por efecto del apantallamiento, en donde se aprecia un singulete para 8H y otro más intenso para 9H y 10H debido que presentan ambientes químicos iguales. Para finalizar la señal de 2,312 se asigna al grupo hidroxilo por efecto del apantallamiento directo que ocasiona el oxígeno sobre este átomo.

Al analizar el espectro se encontró la presencia de algunas señales que no son propias de la toxina, se atribuyó de esta manera a impurezas presentes en el sólido durante el proceso de extracción. Una señal sobresaliente es la que se observa a 7,360 ppm, es intensa y es representativa de los hidrógenos de benceno; solvente que se utilizó para realizar la extracción del compuesto.

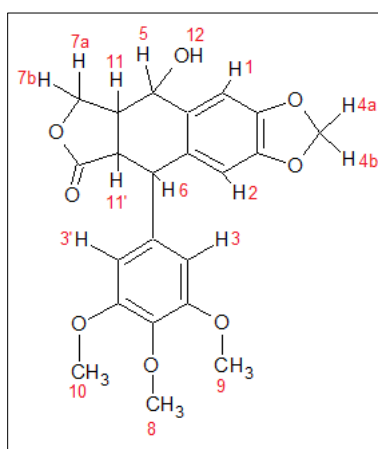


Figura 5. Espectro RMN ^1H experimental de podofilotoxina

3.1.2.2 RMN ^{13}C

(Anexo 2) RMN de ^{13}C (400 MHz, CDCl_3), δ :

174,402 (22C, -COO-) esta señal se encuentra a campo bajo por efecto de la lactona; 152,573 (21C/20C, =C-O) esta señal se asigna para dos carbonos equivalentes localizados en posición *meta* al carbono ipso del anillo aromático; 147,776 (19C, =C-O); 147,677 (18C, =C-O) poseen el mismo ambiente químico, se encuentran apantallados por hacer parte, tanto del metilendioxi como del anillo aromático; 139,222 (17C, =C-O); 135,404 (16C, =C<) su posición *para* en el anillo aromático ocasiona un mayor apantallamiento y por esto se ubican a frecuencias más altas en comparación a 133,127 (15C, =C<); 131,153 (14C, =C<) los cuales poseen un ambiente químico similar; 109,764 (13C, =CH-); 106,265 (10C, =CH-) corresponden a los carbonos en la posición *para* del anillo aromático adyacente al metilendioxi; seguido se encuentran 2 señales, una en 108,398 (12C/11C, =CH-)

correspondiente a los carbonos en posición *orto* al carbono ipso y la otra a 101,430 (9C, O-CH₂-O) que pertenece al carbono del metilendioxi. En la región de campos altos se encuentran 72,777 (8C, >C-OH) señal del carbono unido al grupo hidroxilo; 71,312 (7C, -CH₂-O) correspondiente a un metino del grupo lactona; 60,739 (6C, CH₃-O); 56,268 (5C/4C, CH₃-O) señales de los grupo metoxi sustituyentes del anillo aromático ; 45,354 (3C, >CH-) carbono vecino del carbono carbonilo; 44,071 (2C, >CH-) metino adyacente al trimetoxifenilo; por último la señal 40,739 (1C, >CH-) se asigna a metino ubicado entre la lactona y el fenilo, ya que este es el más apantallado. Los resultados espectroscópicos concuerdan con los reportados en la literatura [18, 19].

Al igual que en el espectro RMN ¹H, se pudo apreciar señales adicionales distintas a la del compuesto, particularmente se puede decir que la señal de 128,299 ppm es característica del benceno, lo que nuevamente hace pensar que algunas trazas de este solvente quedaron presentes en el sólido extraído.

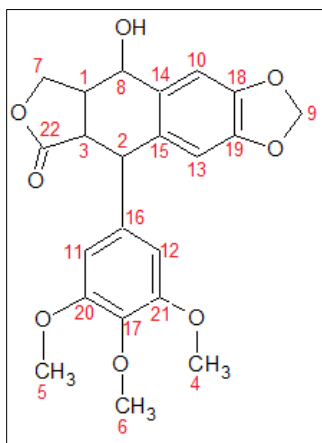


Figura 6. Espectro RMN ¹³C experimental de podofilotoxina

3.1.3 Caracterización por UV/Vis

No se evidencian transiciones electrónicas en la región del visible, se evidencia transiciones entre los 220 y 400 nm, las cuales son características de las absorancias de orbitales $n \rightarrow \pi^*$ y $\pi \rightarrow \pi^*$, también se pueden deber a transiciones electrónicas entre orbitales n del oxígeno presentes en la molécula.

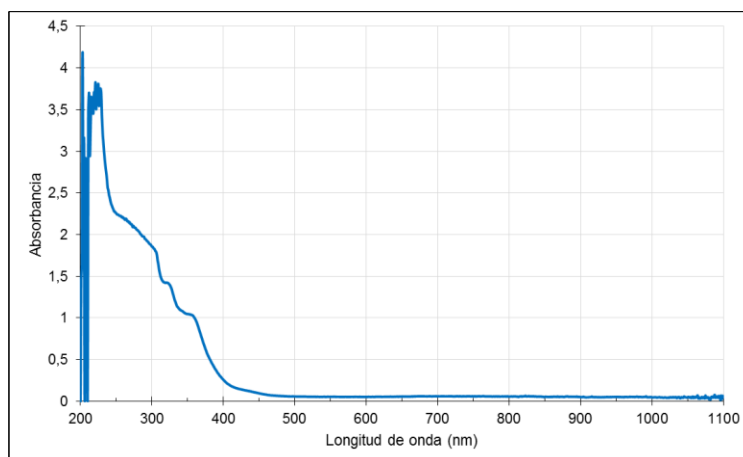


Figura 7. Espectro UV-Vis experimental de podofilotoxina

3.2. Coordinación de podofilotoxina con sales metálicas.

3.2.1. Cobre

3.2.1.1 Aspecto físico

Cristales color verde, Punto de Fusión: (196 - 204) °C

3.2.1.2 Caracterización IR

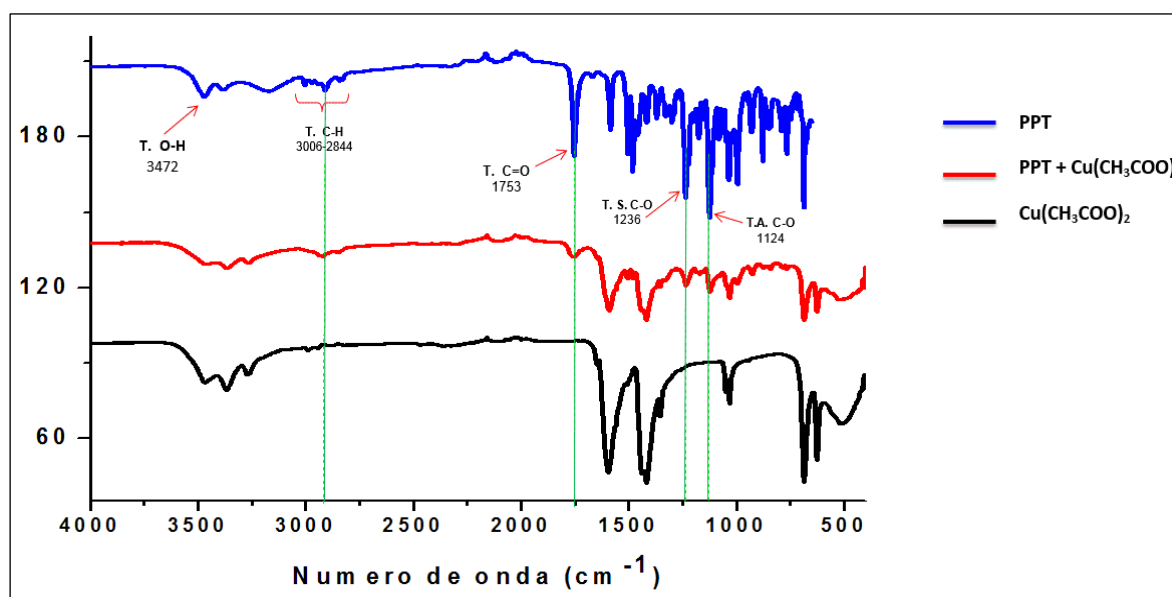


Figura 8. Comparación de los espectros de infrarrojo, de la Podofilotoxina, acetato de cobre y la coordinación de estos dos compuestos

De acuerdo a la figura donde se hace la comparación de los espectros de la podofilotoxina, el acetato de cobre y la podofilotoxina coordinada con el cobre; se observa que en el espectro del compuesto de coordinación, desaparecen las tensiones carbono-oxígeno que se encuentran a 1753 cm^{-1} atribuidas al carbonilo de la lactona, las cuales si son visibles en el espectro de la podofilotoxina. También se aprecia que desaparecen las señales de tensión simétrica y asimétrica carbono-oxígeno y la señal para el OH disminuye su intensidad lo que da un indicio de que este oxígeno puede estar unido al cobre, evidenciando así una posible coordinación.

3.2.1.3 Caracterización por UV/Vis

En el espectro ultravioleta se observa una única banda de absorción cerca a los 14500 cm^{-1} , la cual se atribuye a la única transición electrónica permitida para un cobre con configuración electrónica d^9 , estado de oxidación $2+$ y se propone una geometría pirámide base cuadrada debido que la región donde se aprecia esta transición es propia de este tipo de geometría.

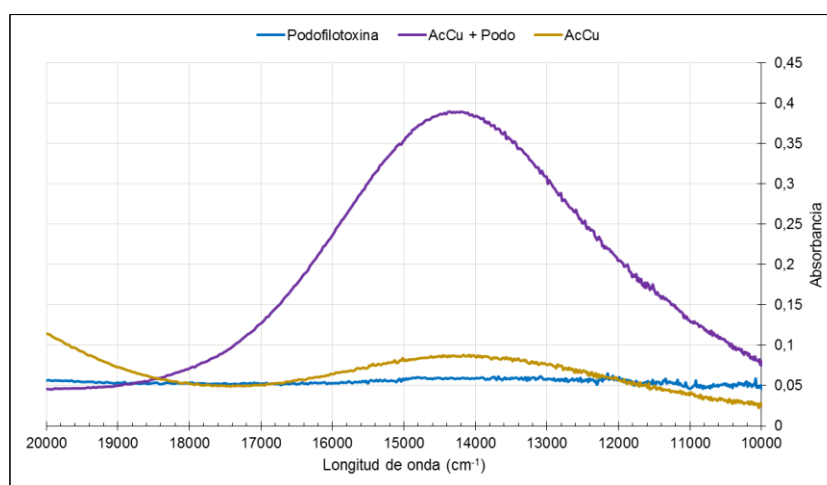


Figura 9. Espectro UV-Vis experimental de podofilotoxina coordinada con cloruro de cobre y acetato de cobre

Se propone la siguiente estructura molecular para el compuesto de coordinación, en geometría pirámide base cuadrada:

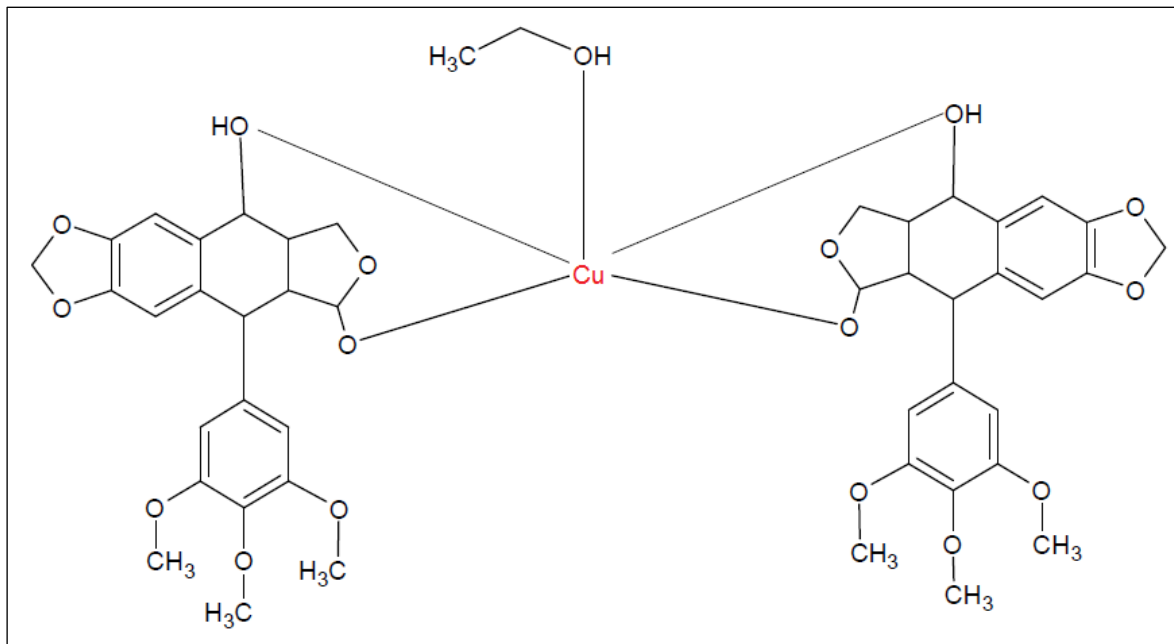


Figura 10. Estructura molecular propuesta para el compuesto de coordinación de podofilotoxina y acetato de cobre

3.2.2 Cobalto

3.2.2.1 Aspecto físico

Sólido color amarillo, Punto de Fusión: (162 - 169) °C

3.2.2.2 Caracterización por IR

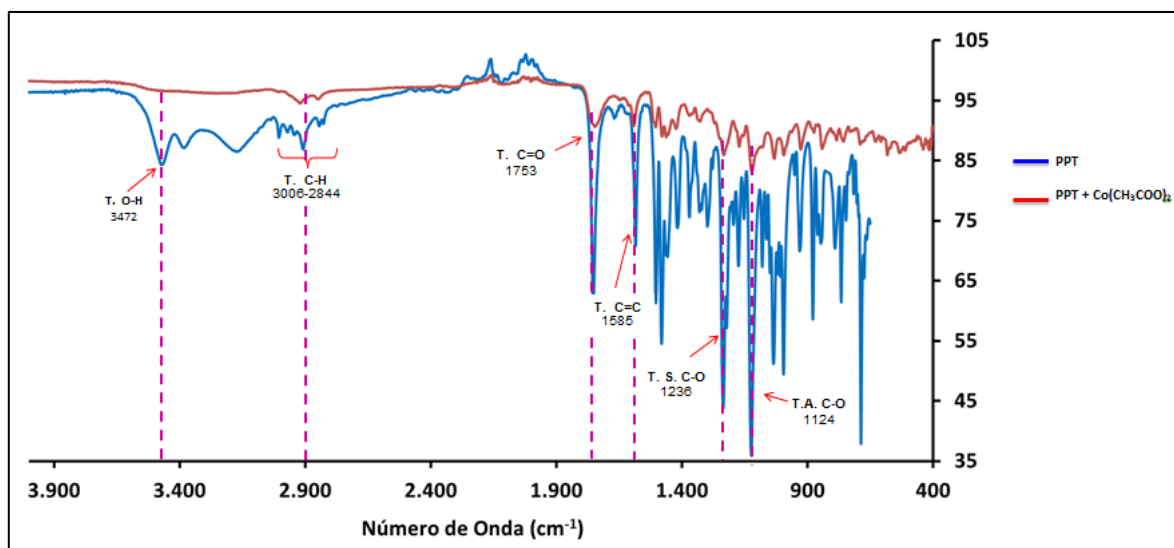


Figura 11. Comparación de los espectros de infrarrojo, de la Podofilotoxina y el compuesto de coordinación con acetato de cobalto

En la comparación de los espectros de infrarrojo de la podofilotoxina y la podofilotoxina coordinada al acetato de cobalto, no se observa ausencia de los picos característicos de la podofilotoxina a pesar de que estos están presentes e menor intensidad, lo que indica que la coordinación no se llevó a cabo.

3.2.2.3 Caracterización por UV/Vis

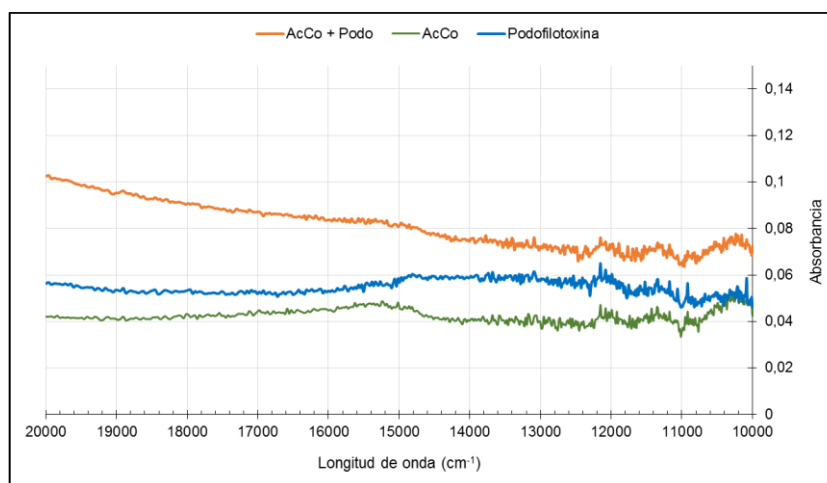


Figura 12. Espectro UV-Vis experimental de podofilotoxina coordinada con acetato de cobalto.

Al observar este espectro verificamos la apreciación hecha anteriormente en los espectros de infrarrojo. Puesto que no se evidencia ninguna banda de absorción que indique que se dio alguna transición electrónica correspondiente a la coordinación de dichos compuestos.

3.3. Modificación de podofilotoxina

3.3.1 Aspecto físico

Sólido amarillo, Punto de Fusión: (158 - 168) °C

3.3.2 Caracterización por RMN

3.3.2.1 RMN ^1H

(Anexo 3) RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3), δ :

7,1 (s, 1H, CH); 6,507 (s, 2H, CH); 6,4 (s, 3/3'H, CH); 5,98 (s, 4aH, CH₂); 5,97 (s, 4bH, CH₂); 4,77 - 4,75 (d, 5H, CH); 4,61- 4,577 (m, 6H, CH); 4,53- 4,47 (t, 7aH, CH₂); 4,075 (t, 7bH, CH₂); 3,8 (s, 8H, CH₃); 3,753 (s, 9/10H, CH₃); 2,82- 2,75 (m, 11'H, CH); 2,824- 2,75(m, 11H, CH); 2,312 (s, 12H, OH). ^[18, 19].

En el anexo 3 se observa la comparación entre los espectros de la Podofilotoxina y la modificación de ésta, donde claramente se evidencia que la modificación realizada no tuvo éxito, puesto que las señales obtenidas en esta caracterización son iguales a las obtenidas para la Podofilotoxina, especialmente el singulete encontrado en 3,8 (CH₃-O) perteneciente al hidrógeno del grupo metoxi en posición *para* del anillo aromático y el singulete en 3,753 (CH₃-O) para los hidrógenos de los grupos metoxi en posición *meta* del mismo anillo aromático, quienes tienen el mismo ambiente químico. Dado que es en estos grupos donde se asumía la modificación estructural y no hubo diferencia alguna, se asume entonces que la reacción propuesta no fue eficiente.

3.3.2.2 RMN ¹³C

(Anexo 4) RMN de ¹³C (400 MHz, CDCl₃), δ:

Como era de esperarse al igual que en el espectro protónico, en esta caracterización, las señales obtenidas para la modificación son iguales a las obtenidas para la Podofilotoxina. Se esperaba que las señales que aparecen a campo alto 60,739 (CH₃-O) carbono del grupo metoxi en posición *para* al anillo aromático y 56,268 (CH₃-O) señales atribuidas a los grupo metoxi sustituyentes del mismo anillo aromático en posición *meta* quienes comparten el mismo ambiente químico, no aparecieran en estos valores o que de aparecer lo hicieran con un desplazamiento, indicando de esta manera que la modificación se había llevado a cabo. Se aprecian de igual manera algunas otras señales que se atribuyen a trazas de otros reactivos usados en la reacción para la modificación.

4. Conclusiones

- Se logró diseñar un esquema de extracción de la Podofilotoxina y la posterior extracción de esta a partir del medicamento comercial Condimax, con porcentaje de rendimiento de 87,5%, el cual es alto, debido que el medicamento trae 20mg de PPT por cada 5 ml del mismo.
- Se coordinó el núcleo original de Podofilotoxina a cobre (II) proveniente del acetato de cobre, donde se propone una geometría pirámide base cuadrada. Lo anterior con base en la región donde se presentó la absorción en el barrido electrónico.
- Basados en las evidencias obtenidas en las distintas caracterizaciones, se afirma que la reacción entre núcleo de Podofilotoxina y la sal metálica de cobalto no dio como resultado la coordinación de este metal al compuesto orgánico.
- El esquema de modificación diseñado y la posterior modificación estructural propuestos para la Podofilotoxina no es concluyente, según los resultados

obtenidos en las distintas caracterizaciones realizadas al producto de esta reacción.

5. Agradecimientos

A la Doctora Yenny Patricia Ávila Torres – UTP – Grupo de investigación Química de Coordinación y Organometálica Aplicada a Materiales Moleculares y Sistemas Biológicos

Al Doctor Edwin Flórez López – USC - UNAM

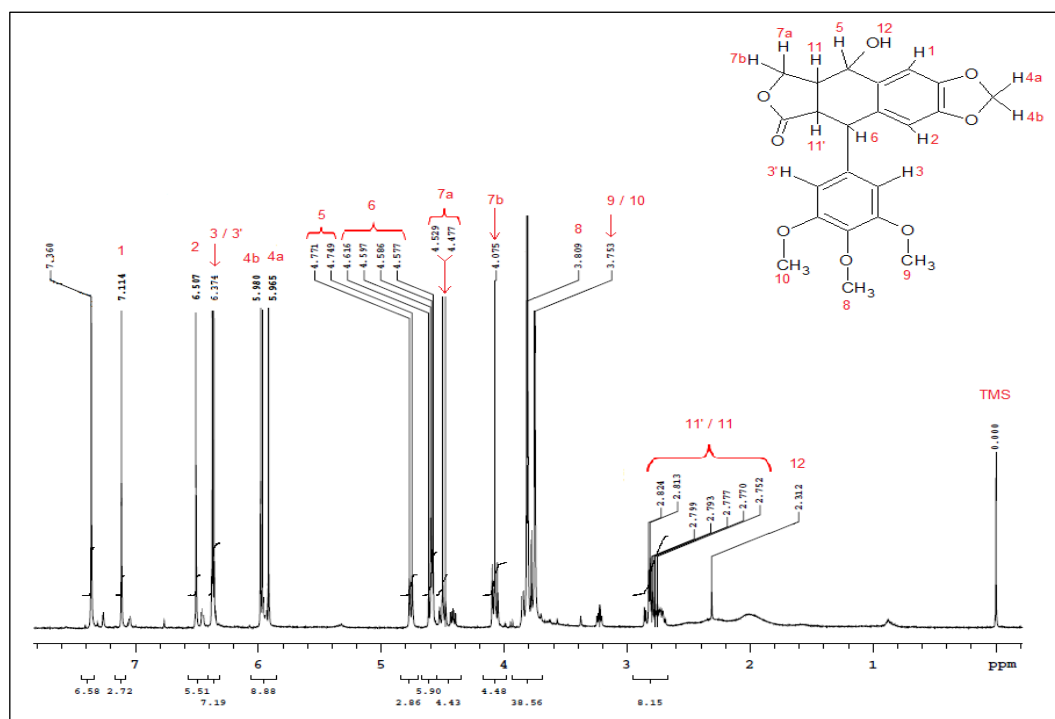
6. Referencias

- [1] Wynan Donald. A few poisonous plants. Continuation of the bulletin of popular information of The Arnold Arboretum, Harvard University. December 30, 1966. The Arnold Arboretum 26, 65-75.
- [2] Wilson, L.B., 1975. Action of drugs on microtubules. Life Sci. 12, 303–310.
- [3] Imbert, T.F., 1998. Discovery of podophyllotoxins. Biochimie 80, 207–222.
- [4] Srivastava, V.N., Kumar, A.S., Gupta, J.K., Khanuja, M.M., 2005. Plant-based anticancer molecules: a chemical and biological profile of some important leads. Bioorg. Med. Chem. 13, 5892–5908.
- [5] Sargent, J.M., Elgie, A.W., Williamson, C.J., Hill, B.T., 2003. Ex vivo effects of the dual topoisomerase inhibitor tafluposide (F 11782) on cells isolated from fresh tumor samples taken from patients with cancer. Anticancer Drugs 14, 467–473.
- [6] Meggers E, Atilla-Gokcumen GE, Bregman H, Maksimoska J, Mulcahy SP, Pagano N, Williams DS: Exploring chemical space with organometallics: Ruthenium complexes as protein kinase inhibitors. Synlett 2007, 1177-1189.
- [7] Orvig C, Abrams MJ. Medicinal inorganic chemistry: introduction. Chem Rev 1999, 99:2201-2203.
- [8] Guo Z, Sadler PJ. Metals in medicine. Angew Chem Int Ed 1999, 38, 1512-1531.
- [9] American Cancer Society, Cancer y Generalidades [En línea]. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/> [citado en 12 de septiembre del 2014]
- [10] Sporn, M.B., Liby, K.T., 2005. Cancer chemoprevention: scientific promise, clinical uncertainty. Nat. Clin. Pract. Oncol. 2, 518–525.
- [11] Jabeena Khazir, Bilal Ahmad Mir, Lynne Pilcher, Darren L. Riley. Role of plants in anticancer drug discovery. Phytochemistry Letters 7, 2014, 173–181.

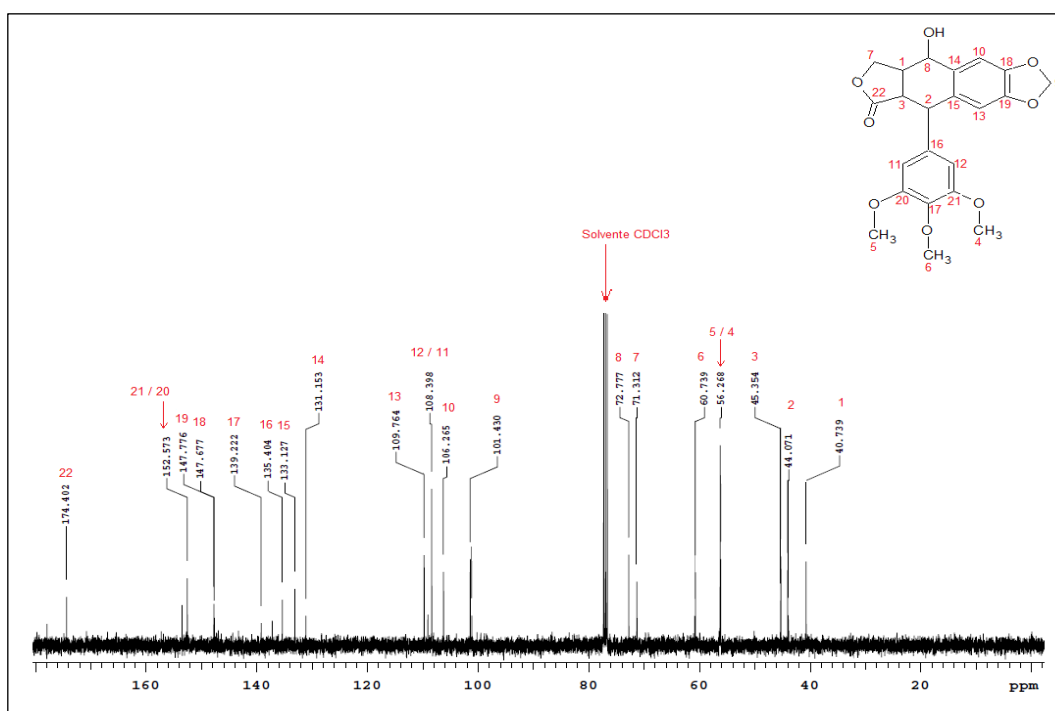
- [12] Pieter CA Bruijninx and Peter J Sadler. New trends for metal complexes with anticancer activity. *Current Opinion in Chemical Biology* 2008, 12, 197–206.
- [13] Thompson KH, Orvig C: Metal complexes in medicinal chemistry: new vistas and challenges in drug design. *Dalton Trans* 2006, 761-764.
- [14] Jung Y, Lippard SJ: Direct cellular responses to platinuminduced DNA damage. *Chem Rev* 2007, 107, 1387-1407.
- [15] Glusker JP. Vitamin B12 and B12 coenzymes. *Vitam Horm* 1995; 50: 1-76.13
- [16] Tefferi A, Pruthi RL. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Subject review. *Mayo Clin Proc* 1994; 69, 181-6.
- [17] Gianella Facchin, Natalia Alvarez, Rossana Sapiro, Marcio Péres-Araujo. Desarrollo de Complejos de Cobre con Actividad Antitumoral: Síntesis y Caracterización de un nuevo Complejo de Cobre-Terpiridina. *Información Tecnológica*. No. 6 – 2012, 23, 25-30.
- [18] López, J.L., Olmo, E., Pascual, B., Merino, M., Martín. S. & San Feliciano, A. (1995). Unambiguous Configurational and Conformational Determination of Thuriferic Acid. *Tetrahedron*. 51, 6343-6348.
- [19] Abad, J.A., López, J.L., Santiago, C., Delgado, P., Bahsas, A., Amaro J.M., et al. (2008). Productos inesperados en la transformación química de derivados de la podofilotoxona a través de la reacción de Takai. *Avances en Química.*, 3 (1), 27-34.
- [20] Xu, H; Lv, M; Tian,X (2009). "A review on hemisynthesis, biosynthesis, biological activities, mode of action, and structure-activity relationship of podophyllotoxins: 2003-2007.". *Current Medicinal Chemistry* 16 (3): 327–349
- [21] Tian, X; Gao, R and Zhang, X (2000), "Insecticidal activity of deoxypodophyllotoxin" *Acta Universitatis Agriculturae Boreali-occidentalis*, Vol.28, 19–24
- [22] Oscar Aguilar Cuevas, Rodrigo Castro Ramírez, Jessica J. Sánchez García, Horacio López-Sandoval, Noráh Barba-Behrens "Química Inorgánica Medicinal: vanadio, platino, oro" *Educ. quím.*, 23(1), 33-40, 2012.© Universidad Nacional Autónoma de México, ISSN 0187-893-X
- [23] Holm, Richard H.; Kennepohl, Pierre; Solomon, Edward I. (1996), «Structural and Functional Aspects of Metal Sites in Biology», *Chemical Reviews* 96 (7): 2239–2314
- [24] Abad J.A., Santiago C., (2008) "Obtención de agentes anticancerosos a partir de la transformación química de podofilotoxina" Universidad de Los Andes, Facultad de Ciencias, Grupo de Productos Naturales, Núcleo Pedro Rincón Gutiérrez, Mérida – Venezuela.

7. ANEXOS

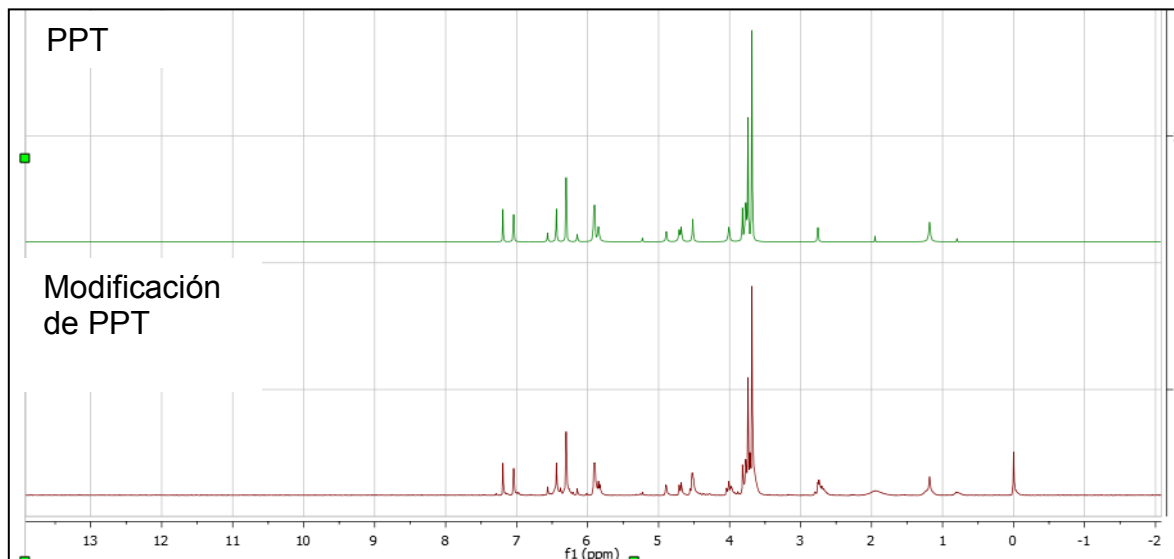
Anexo 1. RMN ^1H de podofilotoxina



Anexo 2. RMN ^{13}C de podofilotoxina



Anexo 3. RMN ^1H de podofilotoxina modificada



Anexo 4. RMN ^{13}C de podofilotoxina modificada

